

【講演レポート】

生活習慣病予防と脳機能改善のための筋力トレーニング

Muscle Training for Prevention and Improvement of Lifestyle-related Diseases and Brain Function

講演者： 森谷 敏夫 NSCAジャパン理事長, 京都大学大学院教授

※本コーナーは、森谷敏夫理事長が米国カンファレンスにて講演された内容を、NSCAジャパン事務局がまとめたものである。

身体不活動が各種疾患に及ぼす影響について

ここ数年のスポーツ医・科学における研究結果によって、体力の低下やメタボリックシンドロームの発症が加齢にのみ依存しているのではなく、慢性的な運動不足から惹起される各種の生理機能低下と大きな関係があることがわかってきた。

メタボリックシンドロームとは、周知のように、内臓脂肪型肥満が元になり、肥満症、糖尿病、脂質異常、高血圧症などを引き起こす、死の四重奏ともいわれている疾患である。

身体活動量の低下や運動不足は単に肥満症を誘発するだけでなく、II型糖尿病におけるインスリン感受性の低下と大きな関係があることも指摘されている。また、あらゆる要因で起こるとされる心血管障害は余暇時間の身体活動に関係なく、座っている時間の長さに関係していることも報告されている(11)。例えば、標準体重者10名と肥

満者10名を2つのグループに分け、寝ている時間、座っている時間、立って動いている時間でそれぞれの代謝量を計測したところ、肥満者においては脂質の消費量が一番少なかったのは座っている時間であることが報告されている(12)。これらのことから、我々人間は動かなければ必ず太り、それが様々な疾患へとつながっていくことを理解しなければならない。

また、脂質代謝を活性化するためには、非運動性熱産生：NEAT(Non exercise Activity Thermogenesis)をいかに増やすかがカギとなる(7)。NEATとは、運動を除いた普段の生活動作で消費されるエネルギーを表している。身体活動で消費される以上のカロリーを摂取していると必然的に脂肪も増えていくので、脂質代謝を改善するためには、まずは日常の生活活動に伴うNEATをいかに増やすかが重要だとされている。

歩行速度は様々な疾患や死亡率と大きな関係がある

ここ数年の研究によって、歩行速度と死亡率、あるいは脳機能障害等に陥る危険度との間に大きな関係があると報告されている(8,13)。たとえば、65歳以上の被験者439名を対象に、1年間に及ぶ健康と身体機能回復を目的としたプログラムを実施し、8年後の死亡率に及ぼす影響を検討した研究がある(8)。その結果、臨床学的所見の6つの項目において、その後の死亡率と関係があったものは、歩行速度の改善の有無だけであることがわかった。歩行速度に改善がみられた場合の8年後の死亡率は31.6%、一時的な改善では41.2%、改善なしの場合は49.3%であった。これらの結果から、歩行速度の改善は、顕著な死亡率低下を予見できる可能性があると考えられる。

また、身体機能が良好な高齢者が、将来的に重度の機能障害に陥る危険性と膝伸展筋力との関係を調査

した次のような研究もある(13)。調査開始時に機能障害のない1,355名の男性と1,429名の女性(平均年齢 73.6 ± 2.85 歳)を対象に5.9年間の追跡調査を行ない、体重当たりの膝伸展筋力及び重度の機能障害(約400m歩行あるいは階段昇り10歩が不能)の発生を調査したところ、各性別において膝伸展筋力のカットポイント(境界値)が判明した。カットポイントによってリスク度を分類し、遅延歩行速度(<1.22 m/s)及び死亡率で比較したところ、中～高等度リスク者は低リスク者と比べてその後の死亡率が1.51～1.77倍も高いことが判明した。したがって、膝伸展筋力におけるカットポイントは、現在身体機能が良好な高齢者が将来重度の機能障害を発症する危険性のある程度予測できる客観的な指標になることを示唆しているといえるだろう。

さらに、調査期間6～21年間の長期にわたって歩行速度と死亡率の関係を調査した研究(18)によると、次のような結果が報告されている。共同で生活している65歳以上(平均年齢 73.5 ± 5.9 歳)の高齢者で、初期の歩行速度の記録があり、平均歩行速度(0.92 ± 0.27 m/sec)における34,485名の個人データから、歩行速度と生存率の関係を調査したところ、調査期間中に17,582名が死亡し、5年間の生存率は84.8%、10年間の生存率は59.7%であった(18)。

また、歩行速度と生存率との間には有意な相関関係が認められ、75歳の時点での10年後の生存率は、歩行速度によって男性では19～87%、女性は35～91%と大きく異なっていた(18)。これらの結果から、歩行速度は高齢者の生存率と密接な関係にあることが認められた。

歩行にはエネルギー、動作コントロール、体重支持が必要であり、これらは心臓、肺、循環器系、神経系、筋骨格系の機能に依存しているため、歩行速度の低下は、これら各器官の機能低下と高い歩行エネルギーに対処できないことの両面を反映しているのかもしれない。また、歩行速度は測定が簡単である上に、臨床的にも解釈しやすく、しかも改善の可能性があるため、高齢者の「バイタルサイン」として有効であると考えられる(8)。

これらのことから、身体活動量を増やすことが、健康の維持・向上にいかん重要な役割を果たしているかがわかるだろう。

身体不活動は脂質、糖代謝機能を低下させる

平成19年度に全国で実施された糖尿病患者およびその予備軍の調査では、糖尿病患者が740万人、予備軍が1,320万人という結果が出た。これは昭和30年を1とすると、平成19年では31.5倍にまで増加したことになる。

慢性的な運動不足や日常生活における身体活動量の低下が、肥満症やⅡ型糖尿病におけるインスリン感受性の低下に大きく関与していることはよく知られている。それを示すかのごとく、わずか7日間のベッドレスト(完全休養)によってインスリン抵抗性が増大したという報告もある(17)。一方、運動はインスリンとは別のシグナル伝達経路を介して糖を輸送することが可能なため、インスリン抵抗性の存在下においても、運動を実施することで糖の輸送は正常に行なわれる。つまり、インスリンと筋収縮活動は独立した生理学的メカニズムによって血中グルコースの輸送を担っているのである。

したがって、運動は骨格筋の糖輸送担体であるGLUT4の血管細胞膜表面への移動を惹起させ、糖輸送を活性化させる効果があるといえる。

周知のように、血中の糖を体内に取り込む際にはGLUT: glucose transporterという糖輸送担体を介して取り込まれる。GLUTは存在する場所や性質も異なり、現在では11種類のGLUTが確認されているが、GLUT4は骨格筋、心筋、脂肪細胞などに存在し、通常細胞表面から離れたところに存在している。重要なことは、運動によってGLUT4を細胞表面に移動させることにある。

特に肥満、Ⅱ型糖尿病のインスリン抵抗性の存在下においても筋収縮依存の糖輸送担体の機能は正常に機能することが知られている。また、骨格筋は単に筋力を発揮するためだけにあるのではなく、インスリン標的臓器における最大の血糖取り込み器官としての役割もある。その作用は血中グルコースの70%をも消費することで知られているため、運動の中でも特に筋力トレーニングは体内における糖の消費に大きくかかわっていることがわかる。

したがって、これらを総合すると、糖尿病は筋の代謝疾患という考え方もできるだろう。

脳・認知機能における運動の役割

現代病ともいわれる生活習慣病をはじめ、メタボリックシンドロームに関する研究が進み、脂肪組織は様々な生理活性物質を分泌する内分泌組織であることがわかってきた。中でもアディポサイトカイン(Adipo-cytokine)は脂肪細胞から分泌される生理活性物質の総称として知られており、その中にはアディポネクチンやレプチン、TNF- α などが含まれる。アディポネクチン

は、ライフスタイルに関連した病気と大きくかかわっていることが多く、内臓脂肪の細胞が肥大するとアディポネクチンの分泌量が減少することが確認されている。アディポネクチンの分泌量が減少すると、それに伴って糖の代謝異常、高血圧などの症状が現れ、メタボリックシンドロームが進行していく。健康を維持するためには、一定量以上のアディポネクチンが必要とされ、内臓脂肪を減少させるとアディポネクチンの分泌量も正常に戻ることが知られている。

運動は内臓脂肪を減少させ、慢性疾患を予防するために多くの遺伝子にスイッチを入れる。最近の脳科学研究によって、運動によって学習・記憶を司る海馬での脳由来神経栄養因子(BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor)が増加することが明らかにされており、その生理機能は神経可塑性、神経栄養伝達、学習能力改善、脳神経細胞保護、および食欲から代謝調節に至るまで多岐にわたる(1)。

特にラットを7日間自由に走行させた際の海馬におけるBDNFのメッセンジャーRNA(mRNA)の発現を観察した実験では、安静コントロール群と比べ運動群において遺伝子発現が有意に増加し、BDNFの蛋白量を比較したところ運動群では2倍も増加していたことがわかった(5)。

一般的に海馬は、加齢に伴って萎縮し、記憶障害や認知症のリスクが高まることが知られている。また、海馬と側頭葉の容積は体力レベルの高い成人のほうが大きく、運動トレーニングによって海馬の血液還流が高まると考えられているが、有酸素性運動を行なうことが老齢期の海馬にどの程度改善効果があるのかは知られていない(4)。

そこで、120名の高齢者をランダム

に選出し、有酸素性運動を行なうグループとコントロール群の両方で比較調査を行なったところ、有酸素性運動を行なったグループでは海馬前部のサイズが増加し、空間記憶力の改善をもたらしたことがわかった。また、この研究結果から、運動トレーニングにより、加齢に伴う海馬容積減少の1、2年分に相当する2%を可塑的に増加させることも判明した(5)。

これらの結果をまとめると、海馬は老齢期においても可塑性は維持されており、1年間の有酸素性運動は海馬容積を増加させるのに十分であることが判明した。また、容積が増加した海馬は、より高い濃度の血清BDNFや記憶機能の改善につながると思われる。これらの結果から、高い体力レベルは海馬容積減少に対する予防効果があると考えられる。

神経変性疾患は年齢とともに発症率が高まり、健康管理上においても大きな問題を呈している。身体不活動は多くの疾患の第一危険因子であるが、一方で身体活動は多くの研究者の興味あるトピックになっている(3)。

最近の研究によると、高齢者の約22%にうつ病が発症していることがわかっており、不活動な生活習慣とうつ病罹患率との間に有意な相関関係が認められている(3)。しかし、全般的にうつ病に効果的な運動量やその応答については十分なエビデンスがないのが現状である。また、疫学調査から、運動はアルツハイマー病の発症リスクを軽減させると報告されているが、生物学的根拠については不明である。神経変性疾患であるアルツハイマー病は、 β アミロイド斑、海馬のニューロン喪失、コリン作用の低下、認知機能の低下などの特徴を呈する。運動は認知機能、神経形成、新脈管形成、可塑

性に関与するいくつかの神経栄養因子の合成と放出を増加させることが知られている(3)。さらに、いくつかの研究により、運動はラットの海馬のBDNFを増加させ、抗ストレス薬のような作用を示すことが明らかにされている。また、Winterら(11)は高強度のトレーニング(血中乳酸が10mmol以上)でBDNFの増加がヒトでも観察されたと報告している。さらには、インスリン様成長因子(IGF-1)も認知機能改善に関するもう一つの神経栄養因子として知られている。

運動によってIGF-1レベルが増加することが知られているが、認知機能が低下した高齢者では、IGF-1は低値を示している。筋力トレーニングはテストステロンとIGF-1を増加させるため、研究者によっては、筋力トレーニングのほうが、心臓血管系トレーニングよりも有効であると述べる人もいる(3)。

Deslandsらのレビュー(3)の中で、高齢者の6ヵ月間の筋力トレーニング後に認知機能の改善と高いIGF-1レベルを観察しており、またテストステロンがBDNFレベルを高く保つカギになっていると仮説を立てている。そのほかに筋力トレーニングが有効だと思われる知見は、アミロイドレベルがIGF-1によって調節されており、IGF-1は β アミロイドと逆相関にあることがわかっていることである。

血中BDNFは、主にうつ病やII型糖尿病患者において低いことが報告されている(3)。一過性の運動では海馬と大脳皮質のBDNF産生を増加させるため、持続性トレーニングが動脈と頸静脈の採血で同定したヒトの脳からのBDNF放出を亢進させるという仮説を基に検証を行なった次のような報告(15)がある。ランダムテストにより12名の健常な男性が3ヵ月の持久力ト

レーニング群とコントロール群に分けられた。3ヵ月の持久力トレーニング群では、安静時のBDNFが有意に増加し、コントロール群では有意な増加は認められなかった。しかしながら、運動中にはトレーニングによって惹起されたBDNFの増加は認められなかった。これらのことから、規則的な運動は、心血管系および筋骨格系の健康を増進するとともに、運動が脳の健康維持・増進に重要であり、アルツハイマー病や重篤なうつ病など各種の神経疾患やII型糖尿病患者の補助役としての役割を果たすことが考えられる。

活性酸素は骨格筋のトレーニング適応を惹起する伝達物質である

活性酸素は、筋線維内のミトコンドリア、筋小胞体、T管、筋膜、サイトゾル内で産生される。最近の報告では、タイプII線維には、タイプI線維よりも高いレベルの活性酸素種(Reactive Oxygen Species: ROS)を誘発する特殊な器質が存在することが明らかになっている(14)。

一般的に活性酸素は身体に悪いもので、いかに早くそれを除去するかについて議論されることが多いが、Davisら(2)は、ROS産生が運動トレーニングにより誘発される骨格筋適応の刺激になることを最初に提言している。その後、多くの研究により培養筋細胞を活性酸素に暴露すると多くの遺伝子発現が誘発されることがわかってきた。Irrcherら(10)は、培養筋線維の過酸化水素暴露によりPGC-1 α (遺伝子の転写を制御する物質)のmRNA発現が増加することを明らかにしている。ここで重要なことは、酸化物質を培養液中に付加するとこれらの反応が抑制されることである。また、最近の興味深い研究では、酸化サプリメントはヒ

ト骨格筋のトレーニング適応を抑制、または遅延させるという報告や、ヒトを被験者にしたビタミンCの経口投与が運動誘発性の骨格筋ミトコンドリア発生とPGC-1 α 遺伝子発現を抑制したという報告もある(10)。さらに、ビタミンEと α -リポ酸のサプリメント摂取は、トレーニング状態に関係なく骨格筋内におけるミトコンドリアの合成を抑制することがわかってきた(16)。これらのことから、筋力トレーニングや持久力トレーニング中に発生するROSは筋の適応を惹起させるために必要不可欠な条件であると考えられる。

Powersら(14)は、ROSの一過性の増加は、細胞の適応と生存を助長するが、長期にわたるROS産生はシグナル伝達経路に異変を起し、タンパク質の分解や細胞死(アポトーシス)につながると報告している。活性酸素によるストレスが、長期の骨格筋の不活動でも発生することや不活動条件下での酸化還元による障害が、筋の萎縮や筋核アポトーシスによる筋のリモデリングを制御していることはよく知られていることである。一方、不活動性筋萎縮は細胞外酸化物質濃度を増加させることで、遅延させることが可能だと考えられる。したがって、不活動性筋萎縮は、酸化ストレスが1つ、もしくは複数の蛋白分解経路に関与していることが考えられるが、ROS産生が筋の同化作用(運動トレーニング)や異化作用(筋萎縮)にどのように関係しているのかは不明な点が多い。産生された活性酸素種の差異、ROS産生の時間パターン(急性なものか慢性的なものか)、ROS産生の部位、不均等性などに答えがあるのかもしれない。

重要なことは活性酸素除去を目的として、酸化サプリメントを取り過ぎたりすると、身体づくりにはかえって

マイナスになることを理解しておく必要があるだろう。

骨格筋低周波電気刺激法による運動療法効果について

超高齢化社会となったわが国では、寝たきり状態や整形外科的疾患などによって、運動を実施したくてもできない人々が多数存在する。さらには、心臓病をはじめ糖尿病等による合併症等で運動を制限されている患者も多く存在する。このような人々は、運動が生活習慣病の予防をはじめ、QOLの改善に効果があると理解していながら、その利益を享受することができない。そこで、運動の代替手段の一つとして、経皮的な骨格筋低周波電気刺激法(EMS: Electrical Muscle Stimulation)を利用して、糖・エネルギー代謝活性化に及ぼす効果について検討した。この手法は、体表面に貼り付けた電極を介して骨格筋に電気刺激を与え、筋収縮を誘発するものであり、寝たきり患者や過度の肥満、あるいは体力が低下した患者でも実施することが可能である(6)。骨格筋電気刺激による代謝研究では、正常血糖高インスリンクランプ法(インスリンの持続静注により人工的に高インスリン状態をつくり、グルコースを体内に注入することにより血糖を正常に保つことができる。この方法は、血糖の影響を受けずにインスリン感受性を定量的に解析することができるため、定量的インスリン感受性評価法のゴールドスタンダードとされている)と呼気ガス分析の同時解析を行ない、骨格筋の糖・エネルギー代謝効果を検討した。11名のII型糖尿病患者を、電気刺激を与えるグループと安静コントロール群の2つのグループに分け、採血を食前と食後30分後、60分後、90分

後、120分後に行なった。電気刺激は食後30分後から30分間にわたって試行した。

その結果、電気刺激中に酸素消費量は安静時の約2倍にまで上昇し、体内におけるエネルギー消費に関しては、20分の電気刺激によって50kcalの消費が認められた。また、内因性の糖放出が抑制された生理的条件下において、全身の糖取り込み率は電気刺激によって有意に上昇し、その亢進が刺激後90分以上にわたって持続することが認められた(6)。これらの結果から、電気刺激が、II型糖尿病患者の食後高血糖を緩和させる運動様式になり、特に過度の肥満、整形外科の疾患、あるいは重度の糖尿病合併症で十分な随意運動ができない患者などへの有効性が示唆された。

また、前十字靭帯再建手術後の患者に対し、筋萎縮予防を目的とした次のような研究もある(9)。前十字靭帯を断裂した20名の患者を無作為に電気刺激群と安静コントロール群の2つのグループに分け、手術後2日目から4週間の間、コントロール群は通常のリハビリプログラムのみに参加、電気刺激群は通常のリハビリ+電気刺激を加えた。電気刺激は、20Hzの電圧で5秒間刺激し、2秒間休止する方法で20分間行なった。

その結果、通常のリハビリ+電気刺激を加えたグループは、大腿直筋、外側広筋、ヒラメ筋の筋厚がコントロール群に比べて有意に上昇した。これらのことから、リハビリ初期におけるEMS刺激の導入は、手術した四肢の筋厚と筋力の維持・増加に効果的であると考えられる。

運動を自ら行なうことができればそれに越したことはないが、前述のように寝たきり状態や重度の整形外科的疾

患等で運動ができない人々にとって、電気刺激による代謝改善や筋の維持・向上は有益な代替手段になることを示唆しており、今後、介護予防をはじめ予防医学等の観点からもさらなる研究が望まれるところである。◆

参考文献

1. Cotman CW, Berchtold NC: Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 25:295-301, 2002.
2. Davies KJ, Quintanilha AT, Brooks GA et al: Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem Biophys Res Commun* 107: 1198-1205, 1982.
3. Deslandes A et al: Exercise and mental health : Many reasons to move. *Neuropsychology* 59:191-198, 2009
4. Erikson KI, Kramer et AF et al: Exercise training increase size of hippocampus and improves memory. *PNAS* 108:3017-3022, 2011
5. Gomez-Pinilla F, Vaynman S, Ying Z: Brain-derived neurotrophic factor functions as metabotrophin to mediate the effects of exercise on cognition. *Eur J Neurosci* 28:2278-2287, 2008.
6. Hamada T, Sasaki H, Hayashi T, Moritani T, Nakao K. : Enhancement of whole body glucose uptake during and after low frequency electrical stimulation of human skeletal muscles. *J Appl Physiol* 94:2107-2112, 2003
7. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW : Role of Low Energy Expenditure and Sitting in Obesity, Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes, and Cardiovascular Disease. *Diabetes*, 56:2655-2667, 2007
8. Hardy SE, Perera S, Roumani YF et al: Improvement in usual gait speed predicts

better survival in older adults. *J Am Geriatr Soc* 55:1727-1734, 2007.

9. Hasegawa, S, Kobayashi, M, Moritani, T et al: Effect of early implementation of electrical muscle stimulation to prevent muscle atrophy and weakness in patients after anterior cruciate ligament reconstruction. *J Electromyogr Kinesiol* 21:622-630, 2011
10. Irrcher I, Ljubicic V, Hood DA: Interactions between ROS and AMP kinase activity in the regulation of PGC-1 α transcription in skeletal muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 296: C116-C123, 2009.
11. Katzmarzyk PT, Church TS, Craig CL, Bouchard C : Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Med Sci Sports Exerc*. 41(5):998-1005, 2009
12. Levin JA, Kotz CM : NEAT-non-exercise activity thermogenesis-ego-centric & geocentric environmental factors vs biological regulation. *Acta Physiol Scand* 184: 309-318, 2005
13. Manini TM, Visser M, Won-Park S et al: Knee extension strength cutpoints for maintaining mobility. *J Am Geriatr Soc* 55:451-457, 2007.
14. Powers, SK et al: Reactive oxygen species are signalling molecules for skeletal muscle adaptations. *Exp Physiol* 95:1-9, 2010
15. Seifert T et al: Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 298:R372-R377, 2010
16. Strobel NA, Peake JM, Matsumoto A et al: Antioxidant supplementation reduces skeletal muscle mitochondrial biogenesis. *Med Sci Sports Exerc*. 43(6):1017-24, 2011
17. Stuart CA, Shangraw RE, Prince MJ et al: Bed-rest-induced insulin resistance occurs primarily in muscle. *Metabolism* 37:802-806, 1988.
18. Studenski S, Perera S, Patel K et al: Gait Speed and Survival in Older Adults. *JAMA* 305:50-58, 2011.



講演時の森谷理事長